

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

NOTIFICATION CONCERNING  
DOCUMENT TRANSMITTED

Date of mailing (day/month/year)

20 May 1997 (20.05.97)

International application No.

PCT/JP95/02713

International filing date (day/month/year)

27 December 1995 (27.12.95)

Applicant

YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

\_\_\_\_\_ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Washington D.C. 20231  
United States of America

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

04 July 1996 (04.07.96)

International application No.:

PCT/JP95/02713

Applicant's or agent's file reference:

Y9519-PCT

International filing date:

27 December 1995 (27.12.95)

Priority date:

28 December 1994 (28.12.94)

Applicant:

TAKEUCHI, Makoto et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

15 February 1996 (15.02.96)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

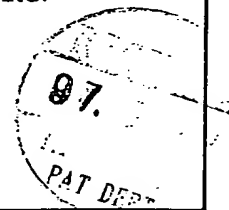
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL  
OF COPIES OF TRANSLATION  
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NAGAI, Shozo  
Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.  
Patent & Information Dept.  
1-8, Azusawa 1-chome  
Itabashi-ku  
Tokyo 174  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 20 May 1997 (20.05.97)	
Applicant's or agent's file reference Y9519-PCT	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. PCT/JP95/02713	International filing date (day/month/year) 27 December 1995 (27.12.95)
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

## 1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

## 2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AU,BR,CA,CN,CZ,FI,NO,NZ,PL,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,AM,AZ,BB,BG,BY,EE,GE,HU,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LK,LR,LT,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,SD,SG,SI,TJ,TM,TT,UA,UZ,VN,OA

## 3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  Sean Taylor <i>SA Taylor</i>  Telephone No. (41-22) 730.91.11
--	---

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## TRANSLATION

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Y9519 - PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP 95/02713	International filing date (day/month/year) 27.12.95	Priority date (day/month/year) 28.12.94
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D453/02, A61K31/435		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.
	<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  These annexes consist of a total of <u>10</u> sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items: <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of the invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul>

Date of submission of the demand 15.02.96	Date of completion of this report 10.12.96
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP95/02713

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-20, 23-25, 27-30, 34, 37, 40-68 . as originally filed.  
pages \_\_\_\_\_ . filed with the demand.  
pages 21, 22, 26, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39 . filed with the letter of 30.07.96 .  
pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .
- ☒ the claims. Nos. 1-11 . as originally filed.  
Nos. \_\_\_\_\_ . as amended under Article 19.  
Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the demand.  
Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .  
Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .
- ☐ the drawings. sheets/fig \_\_\_\_\_ . as originally filed.  
sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the demand.  
sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .  
sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

## 2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims. Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings. sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

## 4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 95/02713

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

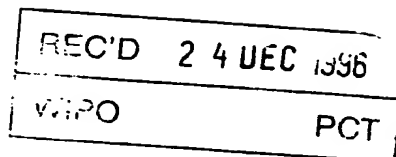
The subject-matters of claims 1-11 are neither disclose in any of the documents cited in the ISR nor obvious to a person skilled in the art.

特 許 協 力 条 約

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕



出願人又は代理人 書類記号 Y 9 5 1 9 - P C T	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ I P E A / 4 1 6）を参照すること。		
国際出願番号 P C T / J P 9 5 / 0 2 7 1 3	国際出願日 (日.月.年) 2 7 . 1 2 . 9 5	優先日 (日.月.年) 2 8 . 1 2 . 9 4	
国際特許分類 (I P C) Int. Cl. <sup>8</sup> C 0 7 D 4 5 3 / 0 2 , A 6 1 K 3 1 / 4 3 5			
出願人 (氏名又は名称) 山之内製薬株式会社			

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。  <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で 10 ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 1 5 . 0 2 . 9 6	国際予備審査報告を作成した日 1 0 . 1 2 . 9 6		
名称及びあて先 日本国特許庁 (I P E A / J P) 郵便番号 1 0 0 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 岡部 義恵 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線	4 C	9 2 8 3

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1994年1月)

## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とする)

☐ 出願時の国際出願書類

<input checked="" type="checkbox"/> 明細書	第	(補充欄に記載)	ページ	出願時のもの
明細書	第		ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書	第	(補充欄に記載)	ページ、	30.07.96 付の書簡と共に提出されたもの
明細書	第		ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

<input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲	第	1-11	項、	出願時に提出されたもの
請求の範囲	第		項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲	第		項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲	第		項、	付の書簡と共に提出されたもの
請求の範囲	第		項、	付の書簡と共に提出されたもの

<input type="checkbox"/> 図面	第		ページ/図、	出願時に提出されたもの
図面	第		ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面	第		ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
図面	第		ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの

## 2. 補正により、下記の書類が削除された。

<input type="checkbox"/> 明細書	第		ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第		項
<input type="checkbox"/> 図面	第		ページ/図

3. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

## 4. 追加の意見(必要ならば)



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性（N）	請求の範囲	1-11	有
	請求の範囲		無
進歩性（IS）	請求の範囲	1-11	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性（IA）	請求の範囲	1-11	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

請求の範囲1-11は、国際調査報告に示したいずれの文献にも記載されていなく、また、当業者にとって自明な事項でもない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 I 欄の続き

明細書

出願時に提出されたもの

第1-20, 23-25, 27-30, 34, 37, 40-68ページ

30, 07, 96 付けの書簡と共に提出されたもの

第21, 22, 26, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39ページ

2. 65-3. 60 (3H, m), 4. 00-4. 30 (1H, m),  
 4. 23 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 6. 53 (1H, s),  
 6. 70-6. 95 (2H, m), 7. 15-7. 30 (5H, m)

## 参考例 5

エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)イソキノリン

性状 橙色油状物

質量分析値 ( $m/z$ , FAB): 288 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 2-1. 3 (3H, m), 2. 7-2. 8 (1H, m),  
 2. 9-3. 0 (1H, m), 3. 1-3. 3 (1H, m),  
 3. 9-4. 2 (3H, m), 6. 2-6. 4 (1H, m),  
 6. 83 (1H, s), 6. 95-7. 26 (6H, m)

## 参考例 6

エチル 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

質量分析値 ( $m/z$ , EI): 271 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 30 (3H, t,  $J=6.5$  Hz),  
 2. 75-2. 85 (1H, m), 2. 90-3. 10 (1H, m),  
 3. 20-3. 50 (1H, m), 4. 05-4. 35 (4H, m),  
 6. 00 (1H, s), 6. 20-6. 45 (2H, m),  
 7. 15-7. 25 (4H, m), 7. 33 (1H, s)

## 参考例 7

(1S)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソ

キノリンカルボキシレート

原料化合物：(1S)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.84	6.81	4.98
実験値	76.53	6.82	4.93

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  199.2 (c=1.03, CHCl<sub>3</sub>)

質量分析値 (m/z, FAB) : 282 (M<sup>+</sup> + 1)

参考例 8

(1R)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物：(1R)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

元素分析値 (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.84	6.81	4.98
実験値	76.64	6.82	4.99

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  -200.9 (c=1.09, CHCl<sub>3</sub>)

質量分析値 (m/z, EI) : 281 (M<sup>+</sup>)

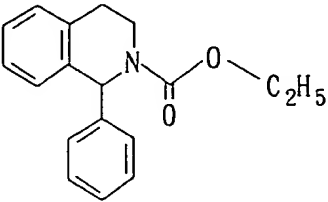
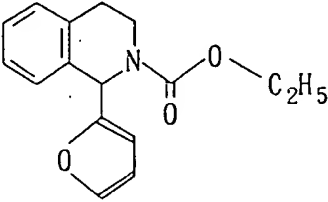
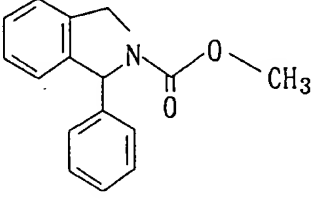
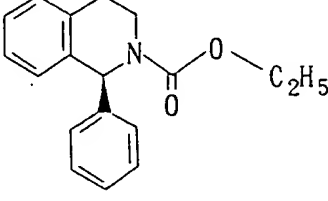
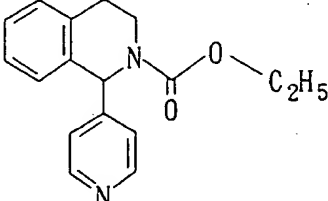
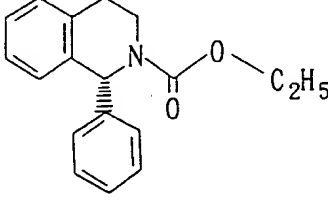
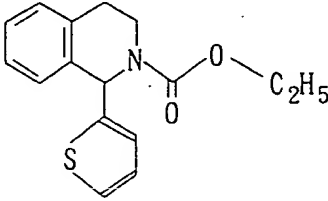
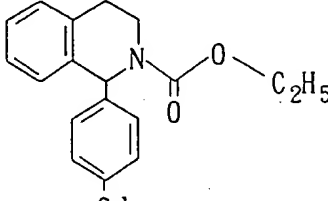
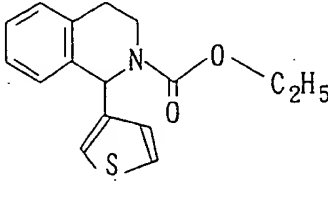
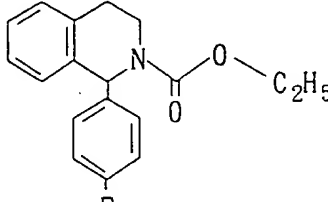
参考例 9

エチル 1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物：1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

性状 淡黄色油状物

表 1

参考例 番号	構 造 式	参考例 番号	構 造 式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

## 実施例 7

(1S)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 2.09 g のピリジン溶液 30 ml に室温下 3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩 2.26 g を加え 80°C にて 4 時間攪拌し、3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩を 0.12 g 加え 80°C で 4 時間攪拌した。更に 3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩 1.01 g を加え 80°C で 25 時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回洗浄し、得られた水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 9 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し (1S, 3'RS)-3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 3.02 g を黄色油状物として得た。

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 363 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.20-2.00 (5H, m), 2.40-2.95 (6H, m),  
3.00-3.60 (3H, m), 3.80-3.95 (1H, m),  
4.55-4.70 (1H, m) 6.25 (1H, brs),  
7.05-7.35 (10H, m),

## 実施例 8

(1S)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 12.0 g、(3R)-3-キヌクリジノール 16.27 g のトルエン懸濁液 120 ml に水素化ナトリウム (60%) 1.69 g を室温にて加え、生じるエタノールをトルエンと共に留去しながら 3 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水 50 ml を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後 20% 塩酸で抽出した。得られた水層に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 9~10 にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール 140 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 10 ml を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル、エーテルを加えることに

より粗結晶を得、これをアセトニトリル-エーテルより再結晶を行うことにより  
(1 S, 3' R) - 3' - キヌクリジニル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テ  
トラヒドロ - 2 - イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩 10.1 g を無色結晶  
として得た。

融点 212 - 214°C (CH<sub>3</sub> CN - Et<sub>2</sub> O)

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.25	6.82	7.02	8.89
実験値	69.24	6.89	7.03	8.97

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = 98.1$  (c = 1.00, EtOH)

実施例 8 と同様にして以下の実施例 9 乃至 16 の化合物を得た。

#### 実施例 9

(1 R, 3' S) - 3' - キヌクリジニル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 -  
テトラヒドロ - 2 - イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1 R) - エチル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
- 2 - イソキノリンカルボキシレート, (3 S) - 3 - キヌクリジノール

融点 211 - 212°C (EtOH - Et<sub>2</sub> O)

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> Cl · 0.25 H<sub>2</sub> O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.48	6.87	6.94	8.79
実験値	68.32	6.75	6.94	8.94

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -97.4$  (c = 0.50, EtOH)

#### 実施例 10

(1 R, 3' R) - 3' - キヌクリジニル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 -  
テトラヒドロ - 2 - イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1 R) - エチル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ

－2－イソキノリンカルボキシレート，（3R）－3－キヌクリジノール

融点 195－196℃（EtOH－Et<sub>2</sub>O）

元素分析値（C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Cl・0.25H<sub>2</sub>Oとして）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.48	6.87	6.94	8.79
実験値	68.73	6.88	6.95	8.70

比旋光度〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>＝－151.2（c＝0.50，EtOH）

#### 実施例 1 1

（1S，3'S）－3'－キヌクリジニル 1－フェニル－1，2，3，4－  
テトラヒドロ－2－イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物：（1S）－エチル 1－フェニル－1，2，3，4－テトラヒドロ  
－2－イソキノリンカルボキシレート，（3S）－3－キヌクリジノール

融点 194－195℃（CH<sub>3</sub>CN－Et<sub>2</sub>O）

元素分析値（C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Clとして）

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.25	6.82	7.02	8.89
実験値	69.08	6.71	6.99	8.91

比旋光度〔α〕<sub>D</sub><sup>25</sup>＝163.2（c＝0.50，EtOH）

#### 実施例 1 2

3－キヌクリジニル 1－（4－クロロフェニル）－1，2，3，4－テトラ  
ヒドロ－2－イソキノリンカルボキシレート・フマル酸塩

原料化合物：エチル 1－（4－クロロフェニル）－1，2，3，4－テトラヒ  
ドロ－2－イソキノリンカルボキシレート

融点 164－166℃（EtOH－Et<sub>2</sub>O）

元素分析値（C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> Cl・0.5H<sub>2</sub>Oとして）

C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
-------	-------	-------	--------



キノリンカルボキシレート

性状 淡黄色油状物

元素分析値 ( $C_{24}H_{28}N_2 \cdot O_2 \cdot 0.5 H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.78	7.58	7.26
実験値	74.95	7.83	7.18

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 377 ( $M^+ + 1$ )

実施例 16

3-キヌクリジニル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: エチル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

性状 淡黄色アモルファス

元素分析値 ( $C_{23}H_{32}N_2 \cdot O_2 \cdot 0.3 H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.88	8.79	7.49
実験値	73.76	8.75	7.37

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 369 ( $M^+ + 1$ )

実施例 17

(1S, 3'R)-3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 1.20 g をジクロロメタン 12 ml に溶解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム 0.33 g、m-クロロ過安息香酸 (80%) 0.79 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、(1'S, 3R)-3-[[[(1'-フェニル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-2'-イソキノリル)カルボニル]オキシ]キヌクリジン 1

ーオキシド 0.43 gを得た。

性状 白色アモルファス

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 379 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDC  $\ell_3$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.85–2.15 (3H, m), 2.15–2.35 (2H, m),  
2.75–2.90 (1H, m), 2.90–2.95 (1H, m),  
3.20–3.50 (6H, m), 3.70–3.80 (1H, m),  
3.85–4.10 (1H, m), 5.14 (1H, brs),  
6.14, 6.43 (1H, brs  $\times 2$ ),  
7.05–7.40 (9H, m)

#### 実施例 18

(1S, 3'R)–3'–キヌクリジニル 1–フェニル–1, 2, 3, 4–  
テトラヒドロ–2–イソキノリンカルボキシレート 1.04 gの2–ブタノン 8  
ml 溶液に、ヨウ化メチル 0.18 mlを加え 55°Cにて 40分攪拌した。空冷  
後、析出した結晶を濾取し2–ブタノンついでジエチルエーテルで洗浄すること  
により (1'S, 3R)–1–メチル–3–{[(1'–フェニル–1', 2',  
, 3', 4'–テトラヒドロ–2'–イソキノリル) カルボニル] オキシ} キヌ  
クリジニウム ヨージド 0.93 gを無色結晶として得た。

融点 202–203°C (2–ブタノン)

元素分析値 ( $C_{24}H_{29}N_2O_2$  Iとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
理論値	57.15	5.79	5.55	25.16
実験値	57.17	5.71	5.51	25.15

実施例 8と同様にして以下の実施例 19の化合物を得た。

#### 実施例 19

(1RS, 3'R)–3'–キヌクリジニル 1–(3–フリル)–1, 2,  
3, 4–テトラヒドロ–2–イソキノリンカルボキシレート  
原料化合物 : エチル 1–(3–フリル)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2

表 3

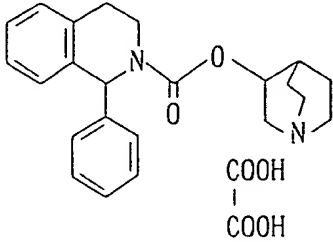
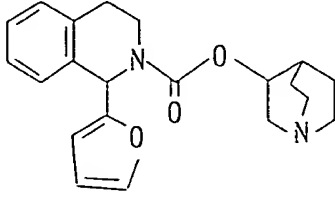
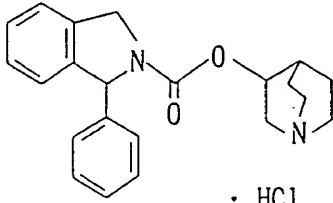
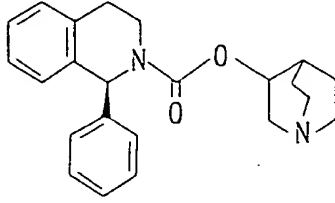
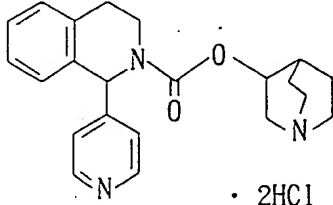
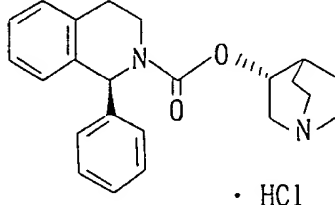
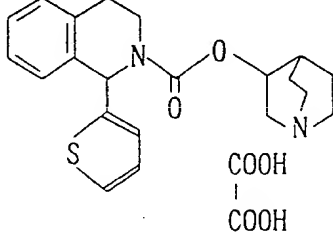
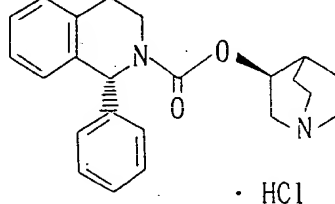
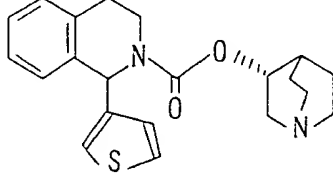
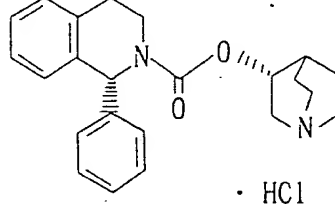
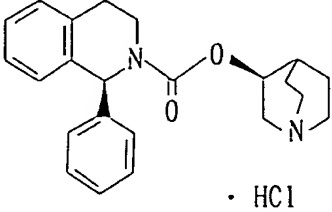
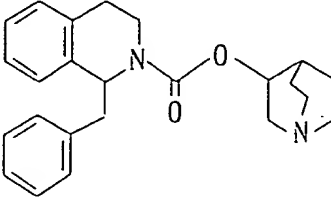
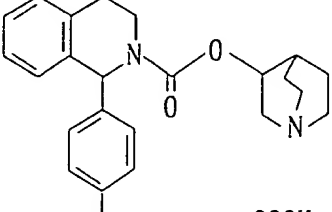
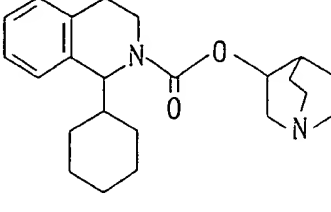
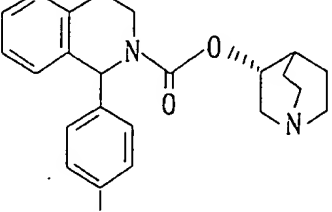
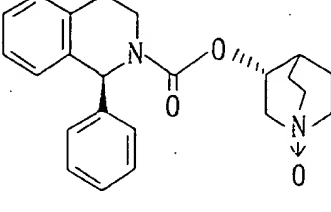
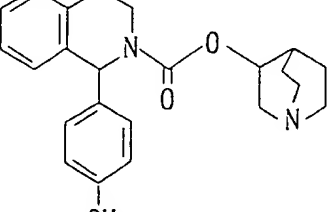
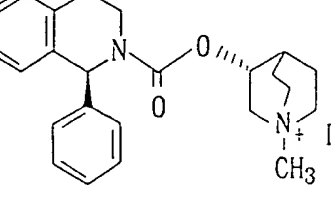
実施例 番号	構 造 式	実施例 番号	構 造 式
1	 COOH   COOH	6	
2	 • HCl	7	
3	 • 2HCl	8	 • HCl
4	 COOH   COOH	9	 • HCl
5		10	 • HCl

表 4

実施例 番号	構 造 式	実施例 番号	構 造 式
11	 • HCl	15	
12	 COOH HOOC	16	
13	 F	17	 O
14	 CH <sub>3</sub>	18	 N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> I <sup>-</sup>

EP

US

特許協力条約

PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)

(PCT18条、PCT規則43、44)

出願人又は代理人 の書類記号 <b>Y9519-PCT</b>	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知(様式PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP <b>95/02713</b>	国際出願日 (日.月.年) <b>27.12.95</b>	優先日 (日.月.年) <b>28.12.94</b>
出願人(氏名又は名称) <b>山之内製薬株式会社</b>		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

2. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

3. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願と共に提出されたもの

☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの

☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない

☐ この国際調査機関が書換えたもの

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

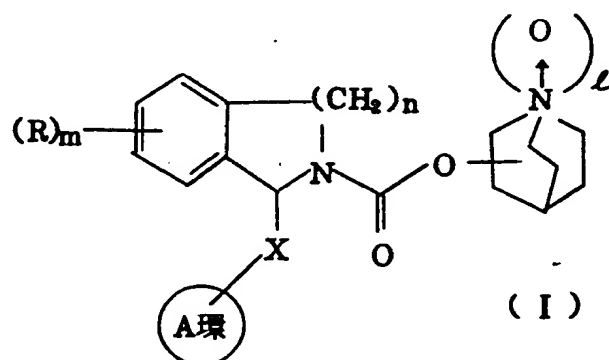
5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。  
☒ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
第  図とする。☐ 出願人が示したとおりである。☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## 第Ⅲ欄 要約(第1ページの5の続き)

## 要 約 書

下記一般式(I)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキシド又は四級アンモニウム塩並びに該化合物を含有する医薬組成物。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A環：アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5～7員飽和ヘテロ環基であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい。

X：単結合又はメチレン基

R：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、

## 第Ⅲ欄 要約(第1ページの5の続き)

シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基

$l$  : 0 又は 1

$m$  : 0 又は 1 乃至 3 の整数

$n$  : 1 又は 2 の整数)

ムスカリン  $M_3$  受容体拮抗作用を有し、泌尿器疾患、呼吸器疾患又は消化器疾患の予防・治療剤として有用である。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D453/02, A61K31/435

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D453/02, A61K31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO, 95-6635, A (山之内製薬株式会社), 9. 3月. 1995 (09. 03. 95) & AU, 94-75458, A	1-11
P, A	JP, 7-258250, A (山之内製薬株式会社), 9. 10月. 1995 (09. 10. 95) (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 03. 96

国際調査報告の発送日

26.03.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉 住 和 之

電話番号 03-3581-1101 内線

4 C 9 1 6 5

3 4 5 2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02713

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D453/02, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D453/02, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO, 95-6635, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 9, 1995 (09. 03. 95) & AU, 94-75458, A	1 - 11
P, A	JP, 7-258250, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), October 9, 1995 (09. 10. 95) (Family: none)	1 - 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
March 6, 1996 (06. 03. 96)

Date of mailing of the international search report  
March 26, 1996 (26. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# PCT

# TRANSLATION

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Y9519 - PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP 95/02713	International filing date (day/month/year) 27.12.95	Priority date (day/month/year) 28.12.94
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D453/02, A61K31/435		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>10</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of the invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 15.02.96	Date of completion of this report 10.12.96
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP95/02713

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description. pages 1-20, 23-25, 27-30, 34, 37, 40-68 . as originally filed.  
pages \_\_\_\_\_ . filed with the demand.  
pages 21, 22, 26, 31, 32, 33, 35, 36, 38, 39 . filed with the letter of 30.07.96 .  
pages \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .
- ☒ the claims. Nos. 1-11 . as originally filed.  
Nos. \_\_\_\_\_ . as amended under Article 19.  
Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the demand.  
Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .  
Nos. \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .
- ☐ the drawings. sheets/fig \_\_\_\_\_ . as originally filed.  
sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the demand.  
sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .  
sheets/fig \_\_\_\_\_ . filed with the letter of \_\_\_\_\_ .

## 2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description. pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims. Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings. sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

## 4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 95/02713

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

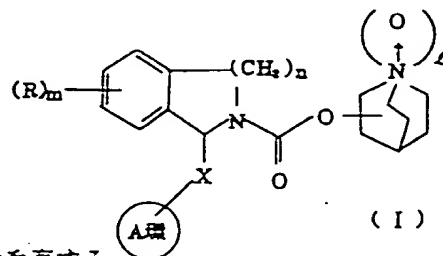
Novelty (N)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 11	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

The subject-matters of claims 1-11 are neither disclose in any of the documents cited in the ISR nor obvious to a person skilled in the art.

## (57) 要約

下記一般式(1)で示されるキヌクリジン誘導体、その塩、そのN-オキッド又は四級アンモニウム塩並びに該化合物を含有する医薬組成物。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A環：アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子からなるヘテロ原子を1乃至4個含有するヘテロアリール基、又は、5〜7員飽和ヘテロ環基であり、これらの環は任意の置換基で置換されていてもよい。

X：単結合又はメチレン基

R：ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、スルホニル基、低級アルキルスルホニル基、スルフィニル基、低級アルキルスルフィニル基、スルホンアミド基、低級アルカンスルホンアミド基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルカルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、又は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、若しくはモノー若しくはジー低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキル基

z：0又は1

m：0又は1乃至3の整数

n：1又は2の整数

キヌクリジンM<sub>1</sub>受容体拮抗作用を有し、泌尿器疾患、呼吸器疾患又は消化器疾患の予防・治療剤として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	EES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TD	チャド
CC	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カムeroon	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム
		LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		

## 手 続 補 正 書

(法第11条の規定に基づく補正)

特許庁長官 殿

1. 国際出願の表示 PCT/J P 95/02713

### 2. 出 願 人

氏 名 山之内製薬株式会社

Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

あて名 〒103 日本国東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

3-11, Nihonbasi-Honcho 2-chome, Chuo-Ku,

TOKYO 103 JAPAN

国 籍 日本国 JAPAN

住 所 日本国 JAPAN

### 3. 代 理 人

氏 名 (8920) 弁理士 長井 省三

NAGAI Shozo

氏 名 (9850) 弁理士 森田 拓

MORITA Hiroshi

あて名 〒174 日本国東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許情報部内

c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Patent & Information Department

1-8, Azusawa 1-chome, Itabasi-ku,

TOKYO 174, JAPAN

### 4. 補正の対象 明細書

### 5. 補正の内容

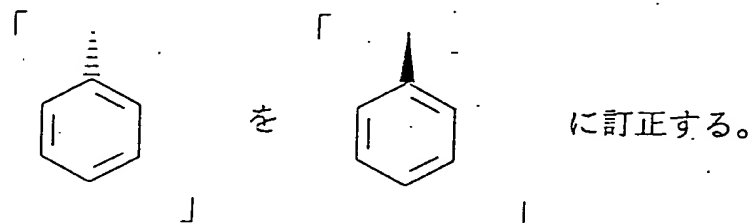
#### 1) 明細書

- (1) 第2.1頁下から1行目、第2.2頁2行目、第3.1頁2行目、同9行目、同1.9行目、第3.2頁2行目、第3.3頁9行目、同1.1行目、第3.5頁下から9行目及び第3.6頁1.2行目の「1 R」を「1 S」に訂正する。

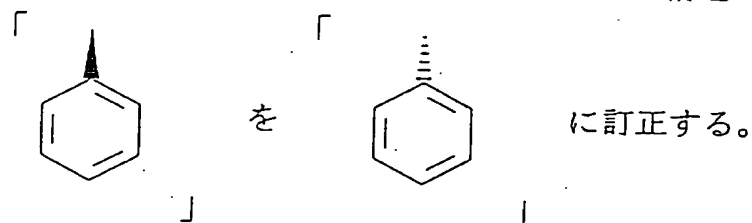
(2)第22頁11行目、同13行目、第32頁13行目、同15行目、同下から3行目及び同下から1行目の「1S」を「1R」に訂正する。

(3)第35頁下から2行目及び第36頁16行目の「1'R」を「1'S」に訂正する。

(4)第26頁表1右欄の参考例番号7の構造式、第38頁表3右欄の実施例番号7の構造式、同右欄の実施例8の構造式、第39頁表4左欄の実施例番号11の構造式、同右欄の実施例17の構造式及び同右欄の実施例18の構造式において式中の



(5)第26頁表1右欄の参考例番号8の構造式、第38頁表3右欄の実施例番号9の構造式、及び同右欄の実施例10の構造式において式中の



## 6. 添付書類の目録

明細書第21、22、26、31、32、33、35、  
36、38、及び39頁の新たな用紙

1通

2. 65-3. 60 (3H, m), 4. 00-4. 30 (1H, m),  
4. 23 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6. 53 (1H, s),  
6. 70-6. 95 (2H, m), 7. 15-7. 30 (5H, m)

参考例 5

エチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-(3-チエニル)イソキノリン

性状 橙色油状物

質量分析値 ( $m/z$ , FAB): 288 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 2-1. 3 (3H, m), 2. 7-2. 8 (1H, m),  
2. 9-3. 0 (1H, m), 3. 1-3. 3 (1H, m),  
3. 9-4. 2 (3H, m), 6. 2-6. 4 (1H, m),  
6. 83 (1H, s), 6. 95-7. 26 (6H, m)

参考例 6

エチル 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: 1-(2-フリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

質量分析値 ( $m/z$ , EI): 271 ( $M^+$ )

核磁気共鳴スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1. 30 (3H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  
2. 75-2. 85 (1H, m), 2. 90-3. 10 (1H, m),  
3. 20-3. 50 (1H, m), 4. 05-4. 35 (4H, m),  
6. 00 (1H, s), 6. 20-6. 45 (2H, m),  
7. 15-7. 25 (4H, m), 7. 33 (1H, s)

参考例 7

(1S)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソ



キノリンカルボキシレート

原料化合物：(1S)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

元素分析値 (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.84	6.81	4.98
実験値	76.53	6.82	4.93

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> 199.2 (c=1.03, CHCl<sub>3</sub>)

質量分析値 (m/z, FAB) : 282 (M<sup>+</sup> + 1)

参考例 8

(1R)-エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物：(1R)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

元素分析値 (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.84	6.81	4.98
実験値	76.64	6.82	4.99

比旋光度 [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -200.9 (c=1.09, CHCl<sub>3</sub>)

質量分析値 (m/z, EI) : 281 (M<sup>+</sup>)

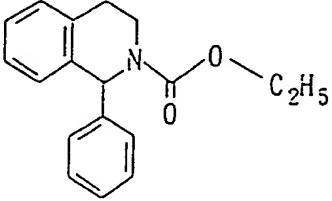
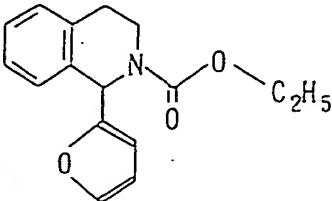
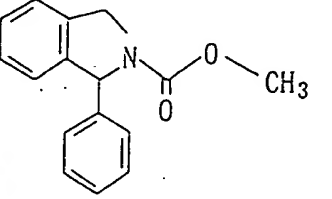
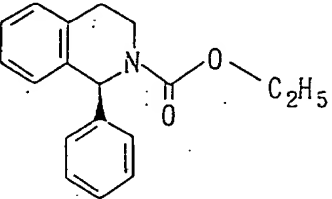
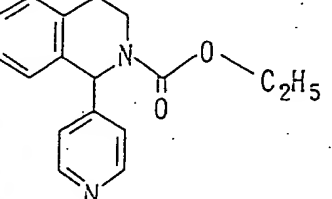
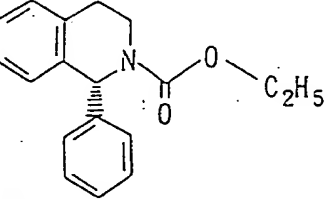
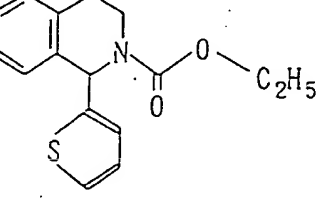
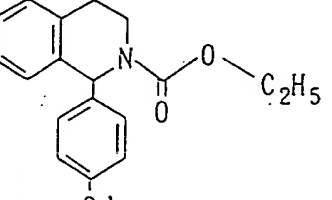
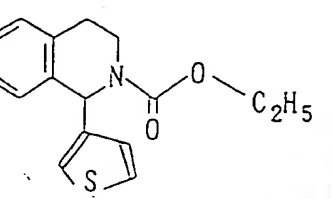
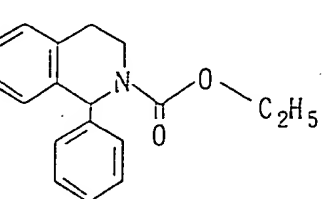
参考例 9

エチル 1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物：1-(4-クロロフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

性状 淡黄色油状物

表 1

参考例 番号	構造式	参考例 番号	構造式
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

#### 実施例 7

(1S) - 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 2. 09 g のピリジン溶液 30 ml に室温下 3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩 2. 26 g を加え 80°C にて 4 時間攪拌し、3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩を 0. 12 g 加え 80°C で 4 時間攪拌した。更に 3-キヌクリジニル クロロホルメート・塩酸塩 1. 01 g を加え 80°C で 25 時間攪拌した。溶液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで 2 回洗浄し、得られた水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 9 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し (1S, 3' RS) - 3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 3. 02 g を黄色油状物として得た。

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 363 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1. 20 - 2. 00 (5H, m), 2. 40 - 2. 95 (6H, m),  
3. 00 - 3. 60 (3H, m), 3. 80 - 3. 95 (1H, m),  
4. 55 - 4. 70 (1H, m) 6. 25 (1H, br s),  
7. 05 - 7. 35 (10H, m),

#### 実施例 8

(1S) - エチル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 12. 0 g、(3R) - 3-キヌクリジノール 16. 27 g のトルエン懸濁液 120 ml に水素化ナトリウム (60%) 1. 69 g を室温にて加え、生じるエタノールをトルエンと共に留去しながら 3 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水 50 ml を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後 20% 塩酸で抽出した。得られた水層に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 9 ~ 10 にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をエタノール 140 ml に溶解し、4 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 10 ml を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣にアセトニトリル、エーテルを加えることに

より粗結晶を得、これをアセトニトリル-エーテルより再結晶を行うことにより  
(1 S, 3' R) - 3' - キヌクリジニル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テ  
トラヒドロ - 2 - イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩 10.1 g を無色結晶  
として得た。

融点 212 - 214°C (CH<sub>3</sub>CN-Et<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.25	6.82	7.02	8.89
実験値	69.24	6.89	7.03	8.97

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = 98.1$  (c = 1.00, EtOH)

実施例 8 と同様にして以下の実施例 9 乃至 16 の化合物を得た。

#### 実施例 9

(1 R, 3' S) - 3' - キヌクリジニル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 -  
テトラヒドロ - 2 - イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1 R) - エチル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ  
- 2 - イソキノリンカルボキシレート, (3 S) - 3 - キヌクリジノール

融点 211 - 212°C (EtOH-Et<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Cl · 0.25 H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.48	6.87	6.94	8.79
実験値	68.32	6.75	6.94	8.94

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -97.4$  (c = 0.50, EtOH)

#### 実施例 10

(1 R, 3' R) - 3' - キヌクリジニル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 -  
テトラヒドロ - 2 - イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1 R) - エチル 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ

—2—イソキノリンカルボキシレート, (3R)—3—キヌクリジノール  
融点 195—196°C (EtOH—Et<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>·O<sub>2</sub>·Cl·0.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.48	6.87	6.94	8.79
実験値	68.73	6.88	6.95	8.70

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = -151.2$  (c=0.50, EtOH)

#### 実施例 11

(1S, 3'S)—3'—キヌクリジニル 1—フェニル—1, 2, 3, 4—  
テトラヒドロ—2—イソキノリンカルボキシレート・塩酸塩

原料化合物: (1S)—エチル 1—フェニル—1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—  
2—イソキノリンカルボキシレート, (3S)—3—キヌクリジノール

融点 194—195°C (CH<sub>3</sub>CN—Et<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>·O<sub>2</sub>·Clとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.25	6.82	7.02	8.89
実験値	69.08	6.71	6.99	8.91

比旋光度  $[\alpha]_D^{25} = 163.2$  (c=0.50, EtOH)

#### 実施例 12

3—キヌクリジニル 1—(4—クロロフェニル)—1, 2, 3, 4—テトラ  
ヒドロ—2—イソキノリンカルボキシレート・フマル酸塩

原料化合物: エチル 1—(4—クロロフェニル)—1, 2, 3, 4—テトラヒ  
ドロ—2—イソキノリンカルボキシレート

融点 164—166°C (EtOH—Et<sub>2</sub>O)

元素分析値 (C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>·O<sub>3</sub>·Cl·0.5H<sub>2</sub>Oとして)

C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
-------	-------	-------	--------

# キノリンカルボキシレート

性状 淡黄色油状物

元素分析値 ( $C_{24}H_{23}N_2O_2 \cdot 0.5H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.78	7.58	7.26
実験値	74.95	7.83	7.18

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 377 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 16

3-キヌクリジニル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

原料化合物: エチル 1-シクロヘキシル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート

性状 淡黄色アモルファス

元素分析値 ( $C_{23}H_{22}N_2O_2 \cdot 0.3H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.88	8.79	7.49
実験値	73.76	8.75	7.37

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 369 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 17

(1S, 3'R)-3'-キヌクリジニル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリンカルボキシレート 1.20 g をジクロロメタン 12 ml に溶解し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム 0.33 g、m-クロロ過安息香酸 (80%) 0.79 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製することにより、(1'S, 3R)-3-[[[(1'-フェニル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-2'-イソキノリル)カルボニル]オキシ]キヌクリジン 1

ーオキシド 0.43 gを得た。

性状 白色アモルファス

質量分析値 ( $m/z$ , FAB) : 379 ( $M^+ + 1$ )

核磁気共鳴スペクトル (CDC  $\text{Cl}_2$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1.85–2.15 (3H, m), 2.15–2.35 (2H, m),  
2.75–2.90 (1H, m), 2.90–2.95 (1H, m),  
3.20–3.50 (6H, m), 3.70–3.80 (1H, m),  
3.85–4.10 (1H, m), 5.14 (1H, brs),  
6.14, 6.43 (1H, brs  $\times 2$ ),  
7.05–7.40 (9H, m)

#### 実施例 18

(1S, 3'R)–3'–キヌクリジニル 1–フェニル–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2–イソキノリンカルボキシレート 1.04 gの2–ブタノン 8 ml 溶液に、ヨウ化メチル 0.18 ml を加え 55°C にて 40 分攪拌した。空冷後、析出した結晶を濾取し 2–ブタノン についてジエチルエーテルで洗浄することにより (1'S, 3R)–1–メチル–3–{[(1'–フェニル–1', 2', 3', 4'–テトラヒドロ–2'–イソキノリル) カルボニル] オキシ} キヌクリジニウム ヨージド 0.93 g を無色結晶として得た。

融点 202–203°C (2–ブタノン)

元素分析値 ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$  I として)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
理論値	57.15	5.79	5.55	25.16
実験値	57.17	5.71	5.51	25.15

実施例 8 と同様にして以下の実施例 19 の化合物を得た。

#### 実施例 19

(1RS, 3'R)–3'–キヌクリジニル 1–(3–フリル)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2–イソキノリンカルボキシレート

原料化合物 : エテル 1–(3–フリル)–1, 2, 3, 4–テトラヒドロ–2

表 3

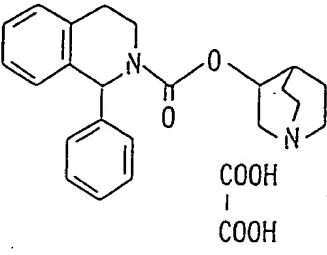
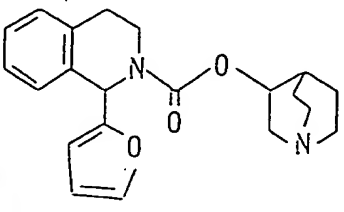
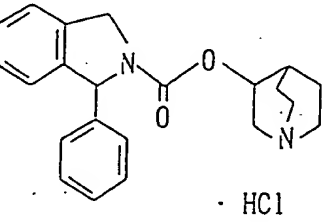
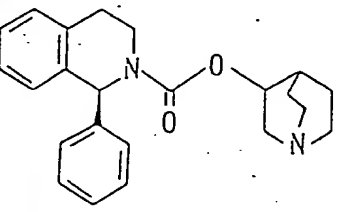
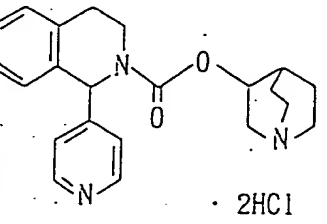
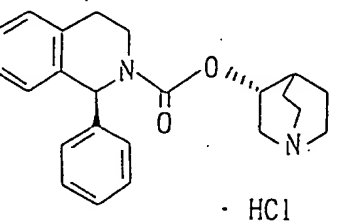
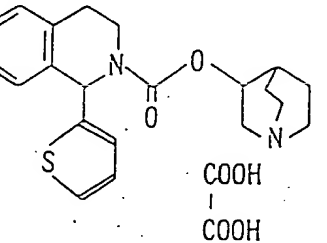
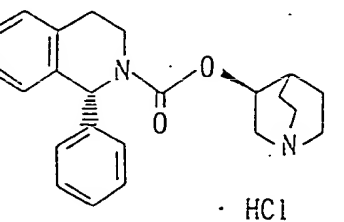
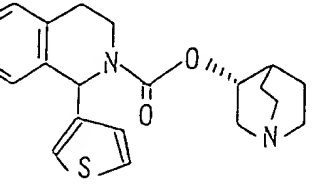
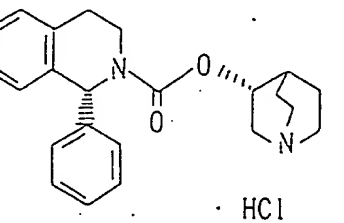
实施例 番号	構造式	实施例 番号	構造式
1	 COOH   COOH	6	
2	 · HCl	7	
3	 · 2HCl	8	 · HCl
4	 COOH   COOH	9	 · HCl
5		10	 · HCl



表 4

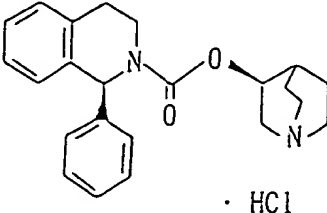
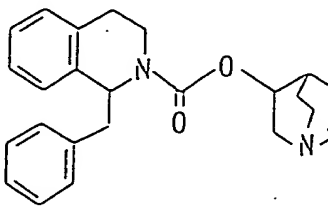
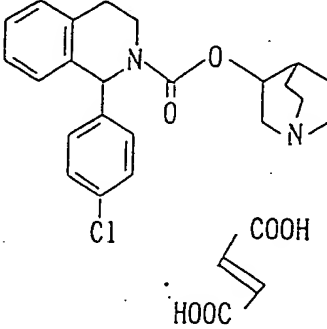
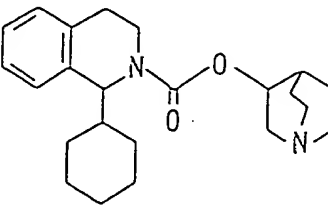
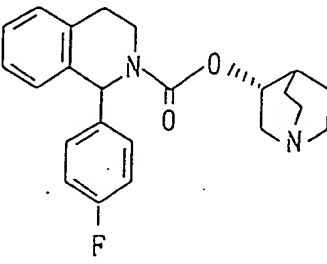
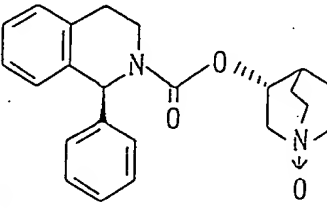
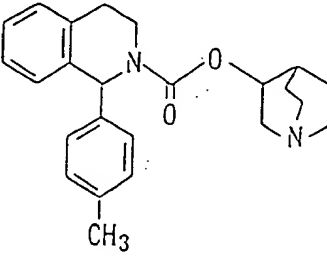
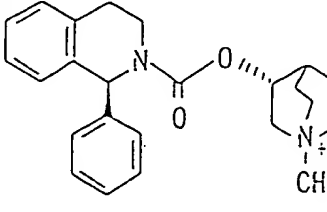
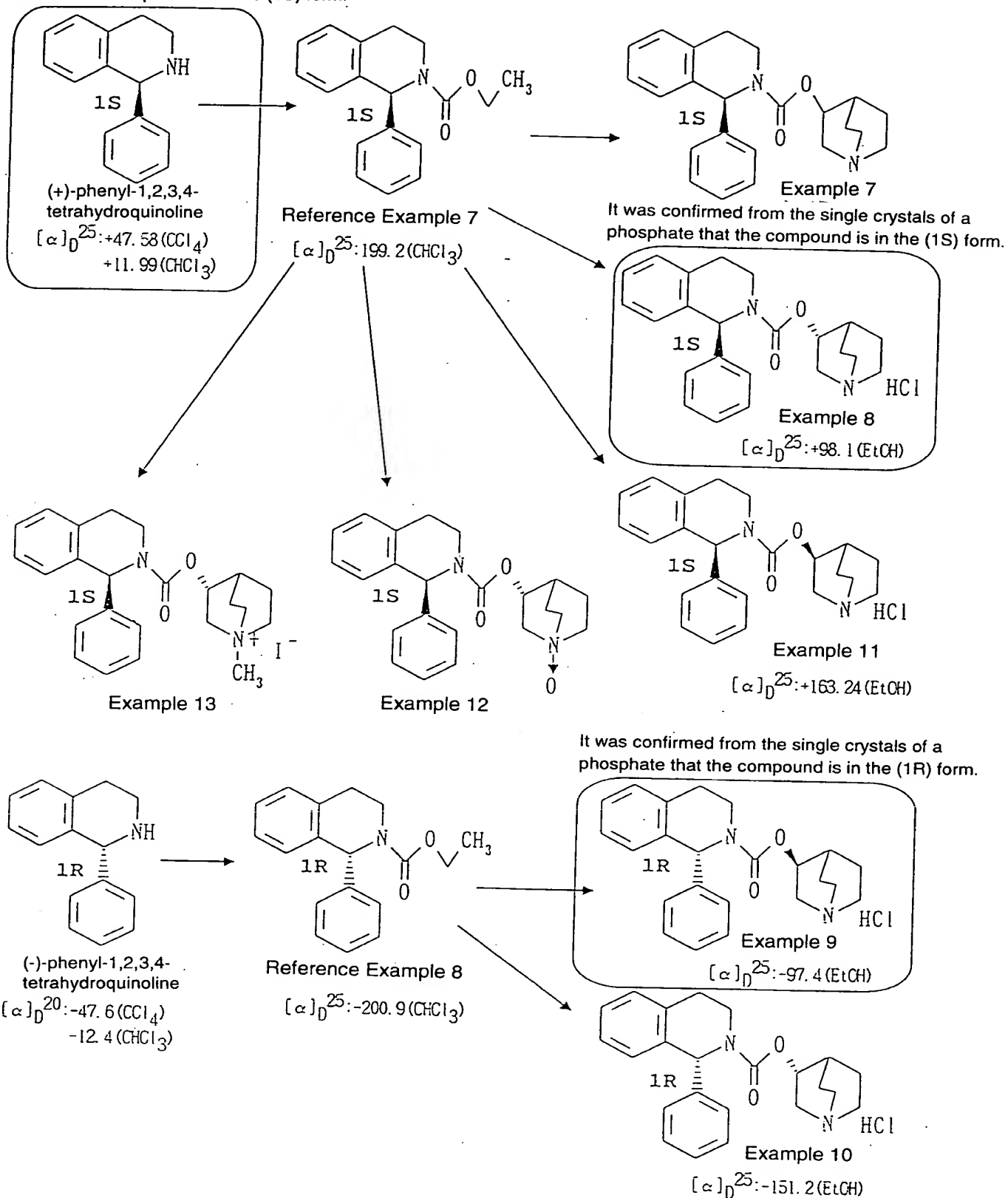
实施例 番号	構造式	实施例 番号	構造式
11	 · HCl	15	
12	 HOOC, COOH	16	
13		17	
14	 CH <sub>3</sub>	18	 CH <sub>3</sub> , I <sup>-</sup>

FIG. 4 Synthesis Route

It was confirmed from the single crystals of a tartrate that the compound is in the (1S) form.



AMENDMENT

(Amendment under the provisions of Article 11)

To Commissioner, Patent Office

5 1. Indication of International Application

PCT/JP 95/02713

2. Applicant

Name: Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Address: 3-11, Nihonbasi-Honcho 2-chome,

10 Chuo-ku, TOKYO 103 JAPAN

Nationality: JAPAN

Domicile: JAPAN

3. Agents

Name: (8920) Shozo NAGAI, patent attorney

15 Name: (9850) Hiroshi MORITA, patent attorney

Address: c/o Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.  
Patent & Information Department  
1-8, Azusawa 1-chome, Itabasi-ku,  
TOKYO 174, JAPAN

20 4. Subject to Be Amended: Specification

5. Details of the Amendment:

1) Specification

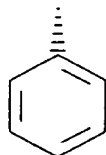
25 (1) In the specification, page 21, line 1 from the  
bottom; page 22, line 2; page 31, lines 2, 9 and 19;  
page 32, line 2; page 33, lines 9 and 11; page 35,  
line 9 from the bottom; and page 36, line 12, amend  
"1R" to --1S--.

(2) In the specification, page 22, lines 11 and 13;  
and page 32, lines 13 and 15, and 3 and 1 from the  
bottom, amend "1S" to --1R--.

(3) In the specification, page 35, line 2 from the  
bottom; and page 36, line 16, amend "1'R" to --1'S--.

(4) In the specification, page 26, the structural  
formula of Reference Example 7 in the right column of  
Table 1; page 38, the structural formula of Example 7  
in the right column of Table 3, the structural  
formula of Example 8 in the same right column; and  
page 39, the structural formula of Example 11 in the  
left column of Table 4, the structural formulas of  
Example Nos. 17 and 18 in the right column of the

same table, amend "



" in each of the

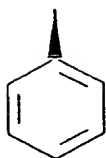
structural formula to --



---

(5) In the specification, page 26, the structural  
formula of Reference Example 8 in the right column of  
Table 1; and page 38, the structural formulas of  
Example Nos. 9 and 10 in the right column of Table 3

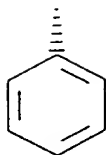
amend "



" in each of the structural

5

formula to --



--.

6. List of the documents attached

Amended pages 21, 22, 26, 31, 32, 33, 35, 36,

38 and 39 of the specification:

1 copy

## PCT/J.P.95/02713号PCT出願

## 明細書の補正に関する事情説明書

## (1) 補正内容

本願の2参考例化合物とその原料化合物、及び当該参考例化合物から合成された7実施例化合物に関して、不斉炭素原子の存在に基づく立体配置の記載に誤記があったので、正しい立体配置の記載に訂正を行いたい。

## (2) 誤記であることの確認

- i) 参考例7の原料化合物 ((+)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン) の酒石酸塩の単結晶を作成し単結晶X線解析を行ったところ、図1に示すように (1 S) 体であり、当初の明細書に記載の (1 R) 体は誤りであることが判明した。
- ii) 前記 (1 S) 体の原料化合物から参考例7の化合物を経て合成された実施例8の化合物のリン酸塩の単結晶を作成し、単結晶X線解析を行ったところ、図2に示すように (1 S) 体であることが確認され、当初の (1 R) 体は誤りであることが判明した。
- iii) 参考例8の原料化合物 ((-)-1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン) から、参考例8の化合物を経て、合成された実施例9の化合物のリン酸塩の単結晶を作成し、単結晶X線解析を行ったところ、図3に示すように (1 R) 体であることが確認され、当初の (1 S) 体は誤りであることが判明した。
- iv) 上記 ii) 及び iii) の結果、及び反応前後の化合物の旋光度の逆転が無いことから、参考例並びに実施例に記載された反応は立体配置を保持したまま進行することが明らかである。従って、参考例7及び8の原料化合物の立体配置が誤って逆に記載されたため、これらの原料を用いて立体配置を保持したまま合成された参考例7及び8、さらにこれらから合成された実施例7、8、9、10、11、17及び18の各化合物に関して原料化合物の立体配置から推定して記載された立体配置は誤りであり、正しくは逆の立体配置であることは明白であ

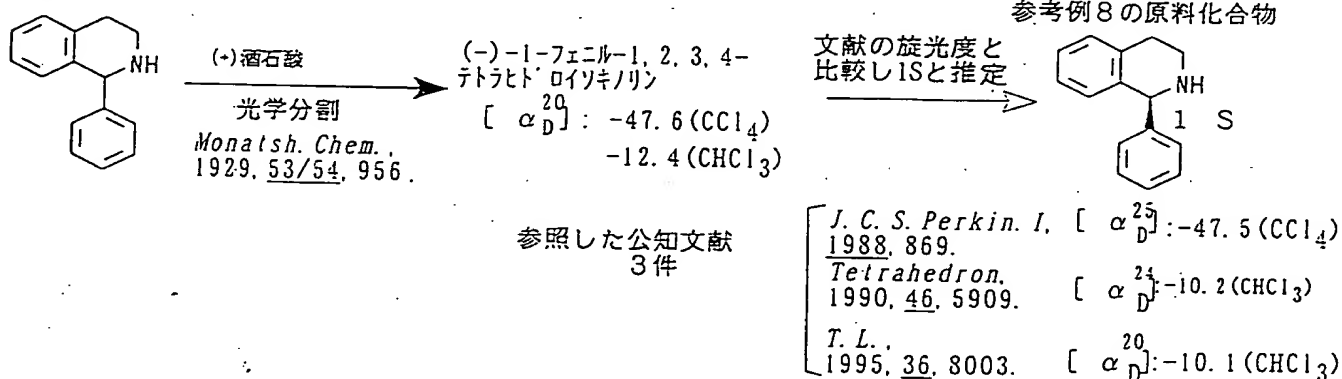
る。これらの合成経路図を正しい立体配置とともに図4に示す。

### (3) 誤記の生じた理由

参考例7及び8の原料化合物の誤った立体配置の記載は、これらの光学分割に際し参考とした以下の3件の公知文献の記載が誤っていたためであり、故意に誤った記載をしたものではない。

即ち、以下の3件の公知文献中には、いずれも、本願の参考例8の原料化合物である(-)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンは(S)配置であることが開示されており、これらを参考として、本願の当初の明細書において、参考例8の原料化合物を(1S)体、その反対の立体配置を有する参考例7の原料化合物を(1R)体と記載したものである。

文献既知の方法による参考例8の原料化合物の製造



以上の様に、本補正は、公知文献の誤りに起因して生じた、旋光度から推定した立体配置の誤記を、正しい記載に訂正するものであり、当初明細書に記載された参考例並びに実施例の物性値は何ら変更しておらず、得られた物質自体に変更は無い。従って、新規事項の追加を行うものではなく、また、明細書の要旨を変更するものでもないことは明らかである。

図 1

参考例 7 の原料化合物の酒石酸塩単結晶の単結晶 X 線解析結果

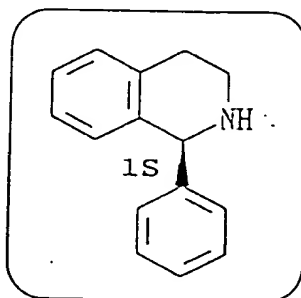
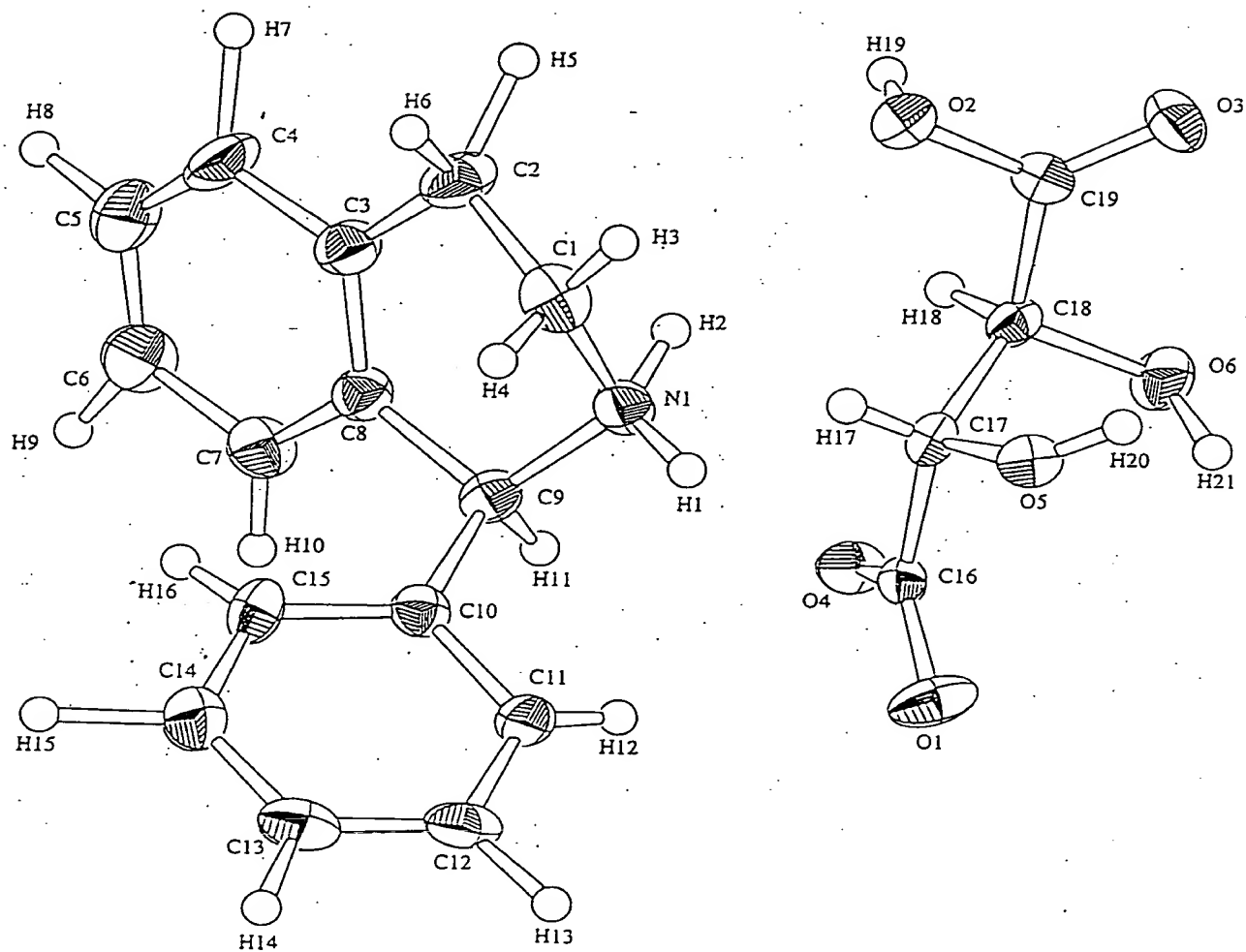






図 3

実施例 8 の化合物のリン酸塩単結晶の単結晶 X 線解析結果

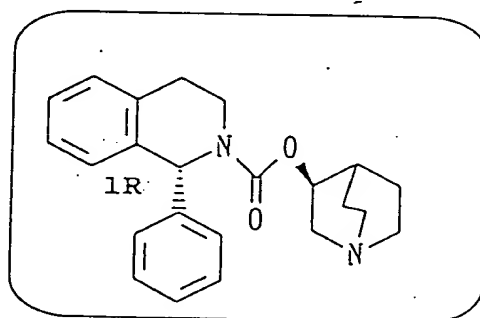
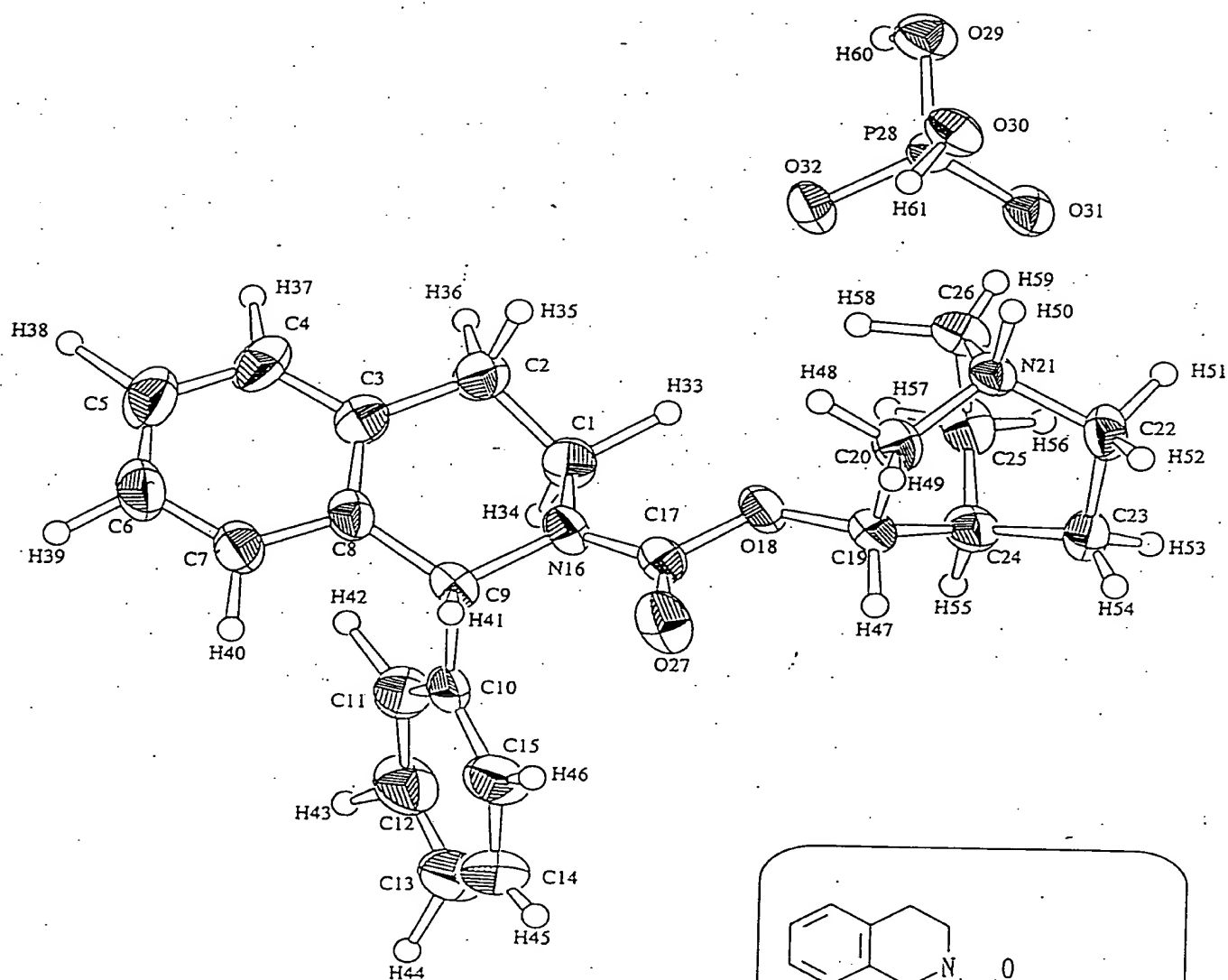
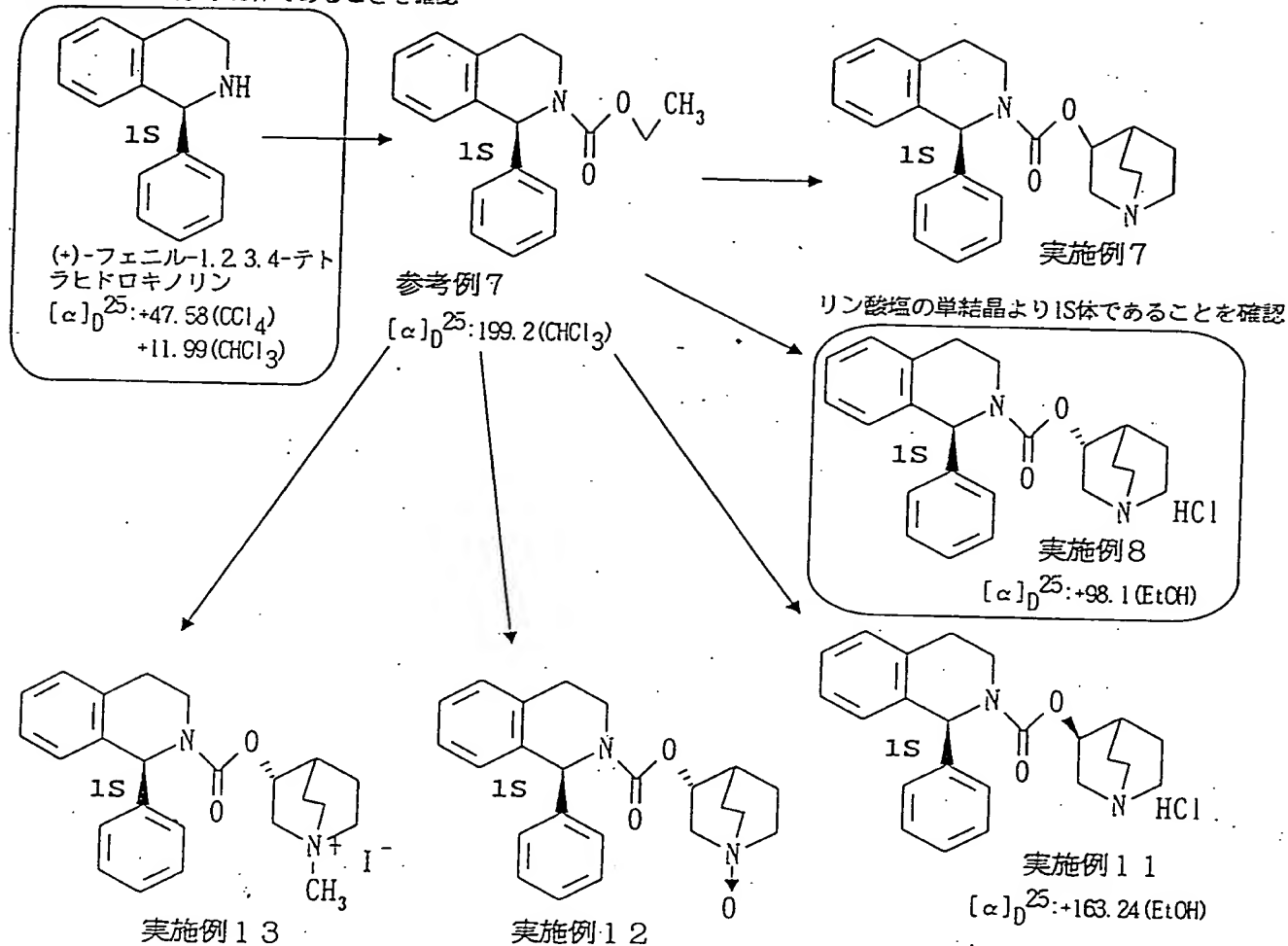
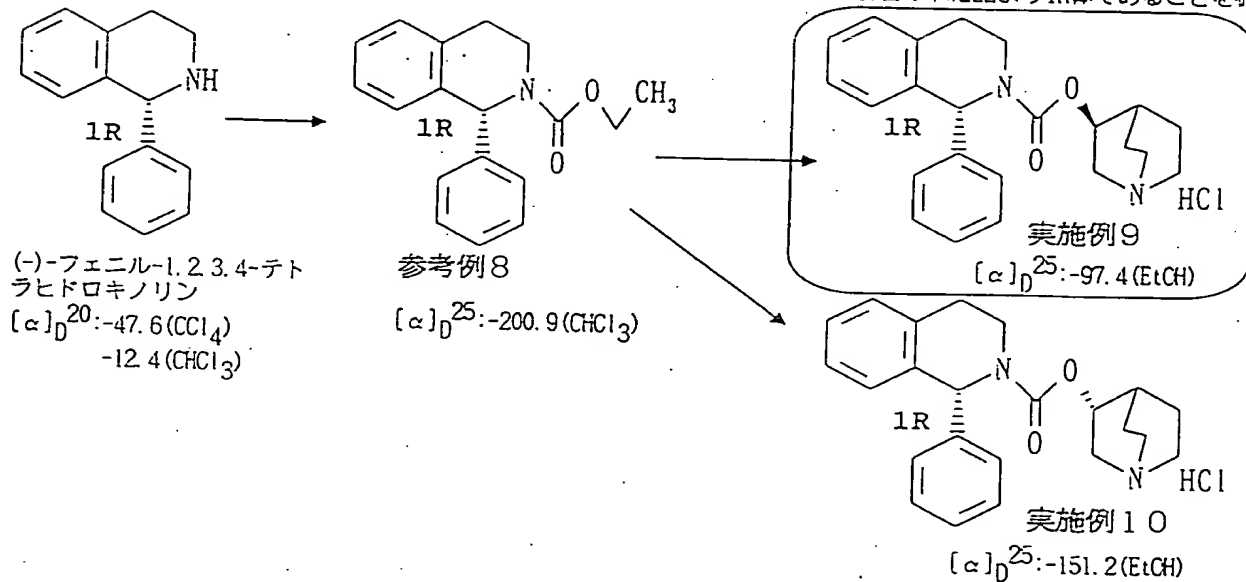


図4 合成経路図

酒石酸塩の単結晶より1S体であることを確認



リン酸塩の単結晶より1R体であることを確認



## PCT/JP95/02713 PCT application

## Explanation of Reasons for the amendments of specification

(1) Content of the amendment

5                   Concerning two compounds obtained in Reference  
Examples, starting compounds thereof, and seven compounds  
obtained in Examples by the synthesis using such compounds  
obtained in Reference Examples, errors are found in the  
description of the steric configuration based on the  
10                   existence of an asymmetric carbon atom. We therefore wish to  
correct the description to the correct configuration.

(2) Confirmation of the errors

15                   i) Single crystals of a tartrate of the starting  
compound used in Reference Example 7 ((+)-1-phenyl-1,2,3,4-  
tetrahydroisoquinoline) were formed and subjected to single  
crystal X-ray analysis. As a result, it was confirmed that  
the above starting compound is in the (1S) form as shown in  
FIG. 1 so that the (1R) form described in the original  
20                   specification is an error.

                  ii) Single crystals of a phosphate of the compound of  
Example 8, which was synthesized from the above-described  
starting compound in the (1S) form through the compound of  
Reference Example 7, were formed and subjected to single  
25                   crystal X-ray analysis. As a result, it was confirmed that

the compound is in the (1S) form as shown in FIG. 2, so that the (1R) form in the original specification is an error.

5       iii) Single crystals of a phosphate of the compound of Example 9, which was synthesized from the starting compound used in Reference Example 8 ((-)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline) through the compound of Reference Example 8, were formed and subjected to single crystal X-ray analysis. As a result, it was confirmed that as shown in FIG. 3, the compound obtained in Example 9 is in the (1R) form so that the (1S) form in the original specification is an error.

10       iv) It is apparent from the above results ii) and iii) that, since there occurs no inversion of rotation in the compound before and after the reaction, the reaction  
15       described in Reference Examples or Examples proceeds with maintaining the configuration. The configuration of each of the starting compounds employed in Reference Example 7 and 8 is described incorrectly so that the configuration of each of the compounds in Reference Example 7 and 8, which have been  
20       synthesized using the above starting compounds without changing the configuration, or the configuration of each of the compounds in Example 7, 8, 9, 10, 11, 17 and 18 which was synthesized from the compound of Reference Example 7 or 8 is incorrect in view of the configuration of the starting  
25       compound. It is evident that the correct configuration is contrary to the configuration originally described. The

FIG. 2 Result of single crystal X-ray analysis for phosphate of compound obtained in Example 8

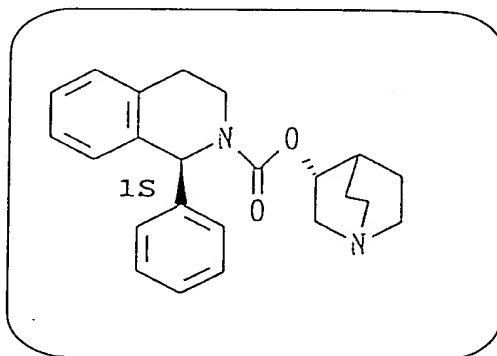
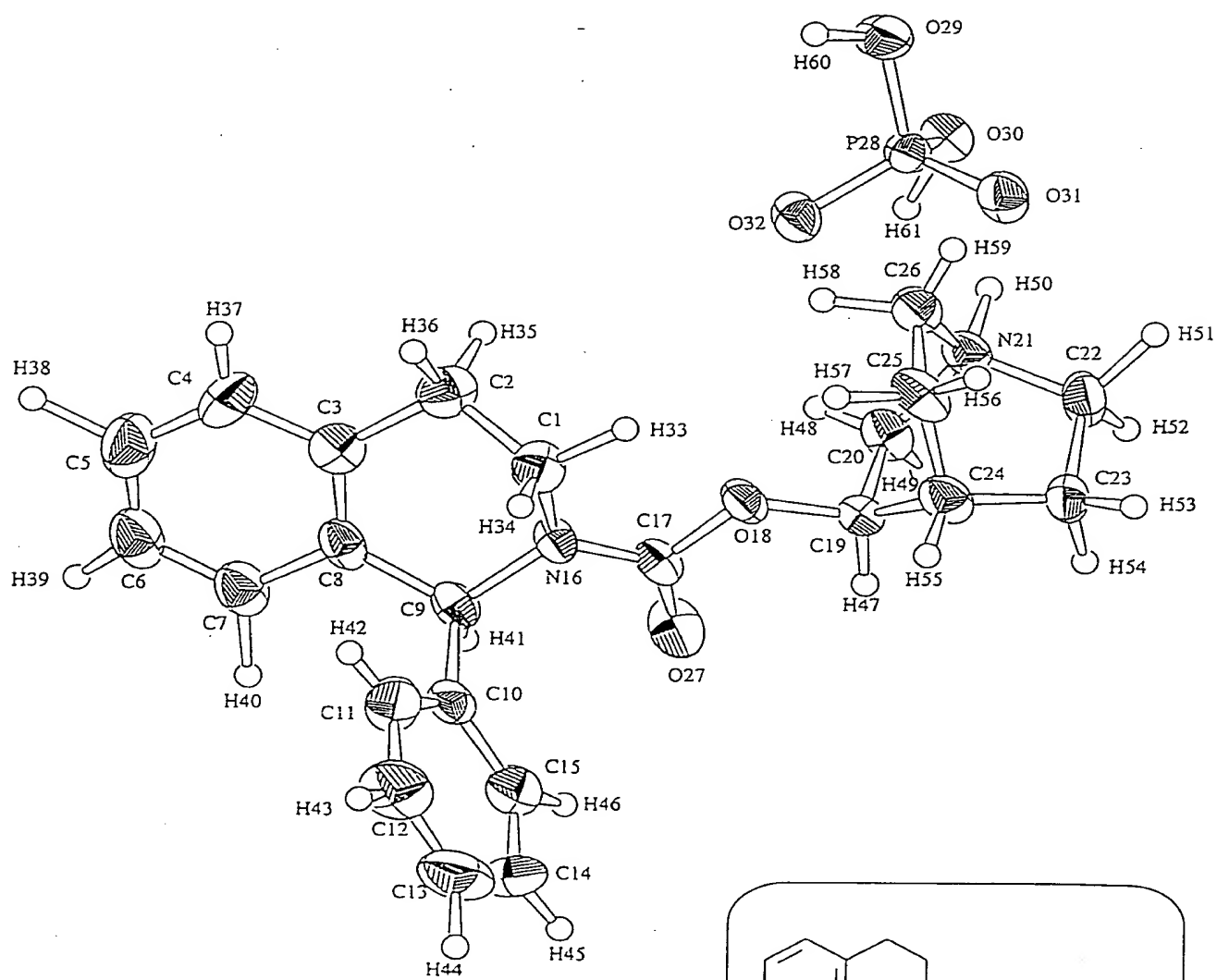
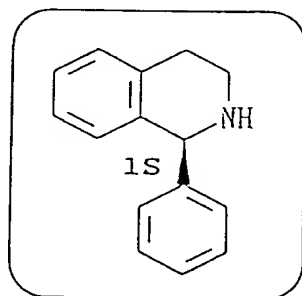
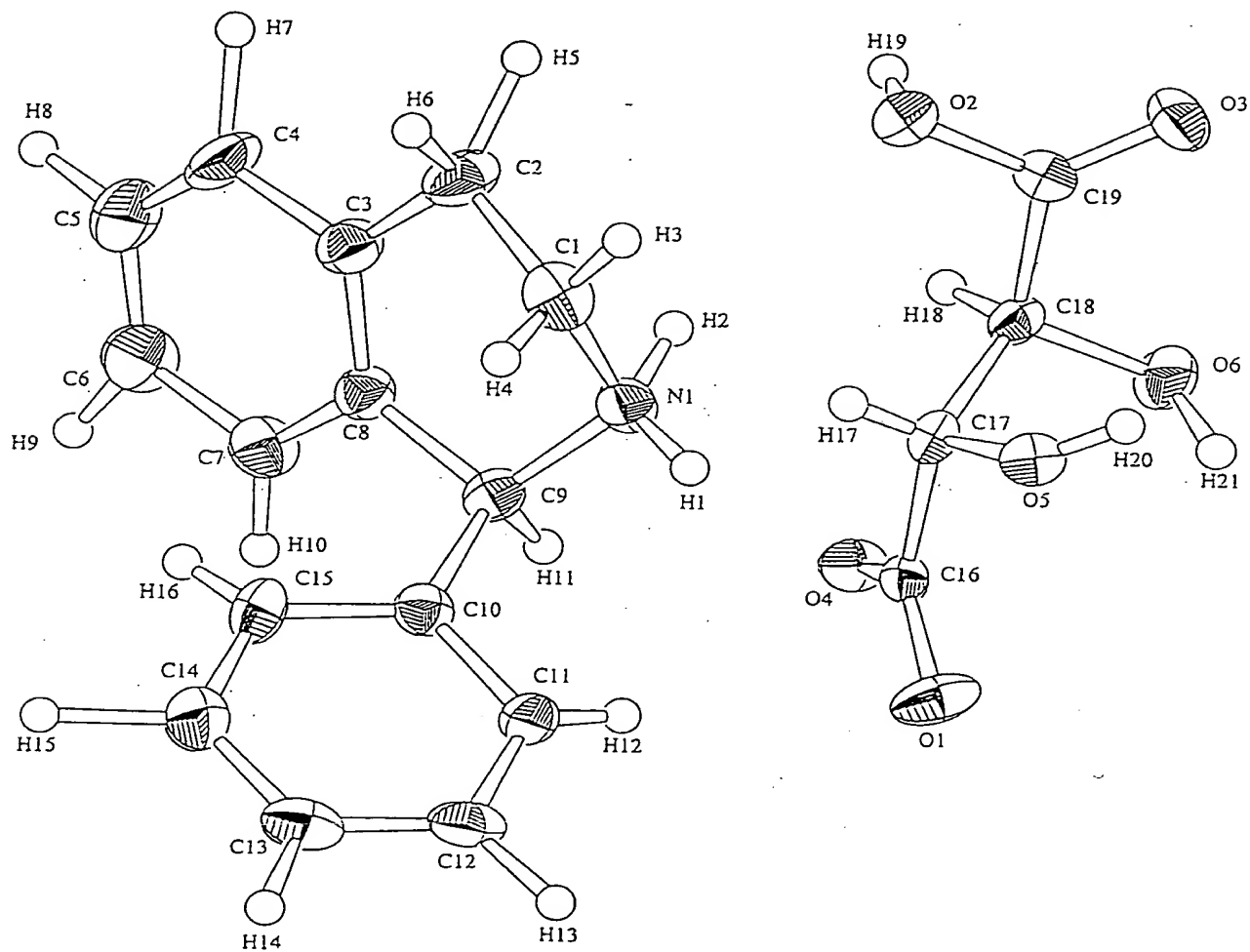


FIG. 1 Result of single crystal X-ray analysis of tartrate of starting compound used in Reference Example 7



correct synthesis route will be shown later in FIG. 4 together with correct configuration.

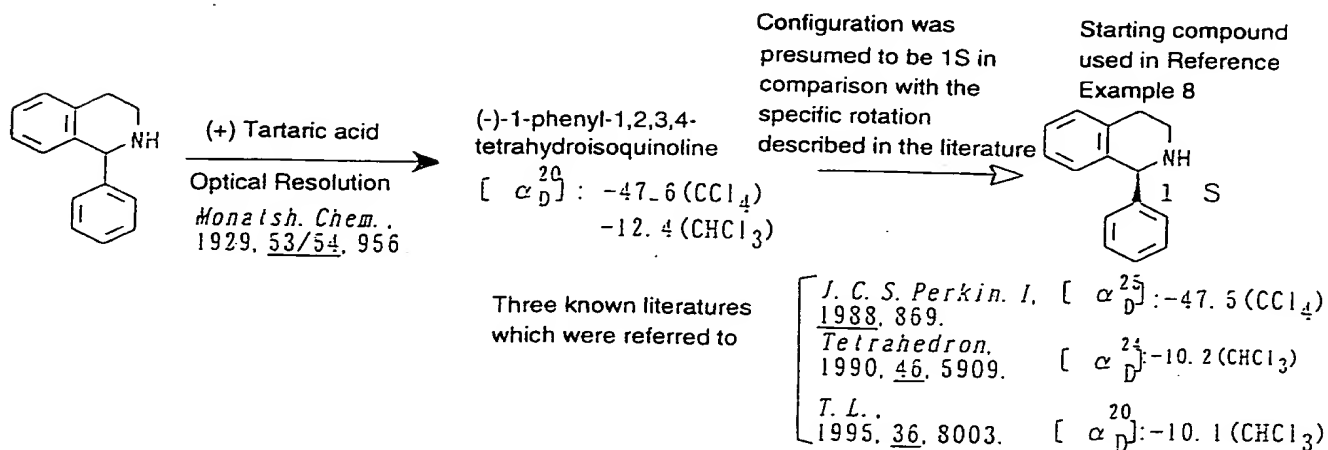
(3) Reasons for the errors occurred

5           The error in the description about the configuration of the starting compound employed in Reference Example 7 or 8 was not made intentionally but occurred because the description in the three known literatures which were referred to upon optical resolution were not correct.

10           Specifically, in each of the three known literatures mentioned below, it is disclosed that the starting compound of Reference Example 8 of the present invention, that is, (-)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline has (S) configuration. Based on the above disclosure, it is  
15           described that the starting compound employed in Reference Example 8 is in the (1S) form and the starting compound employed in Reference Example 7 having the contrary configuration is in the (1R) form.

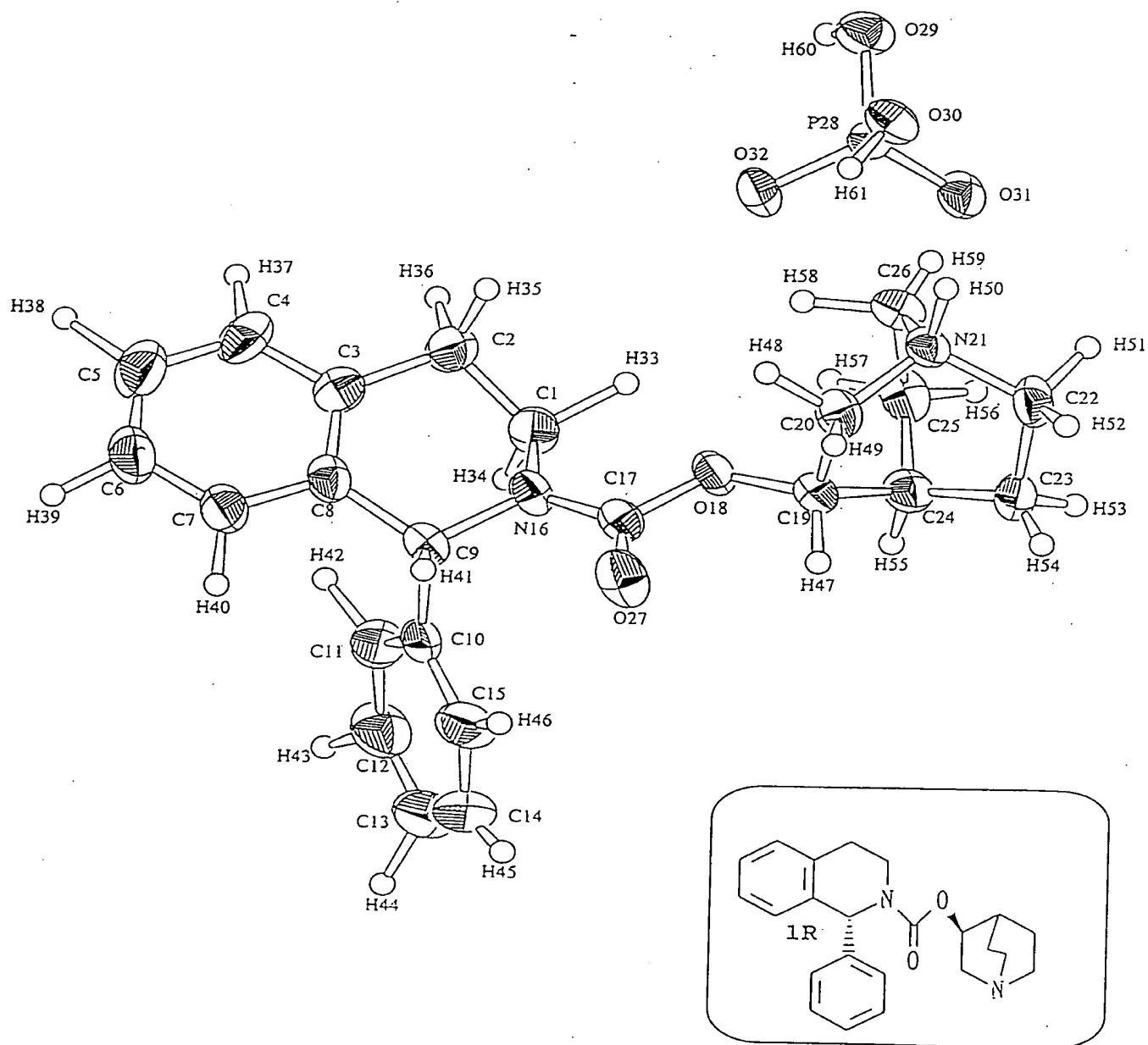


Preparation of a starting compound of Reference Example 8 in accordance with the method already known from the literature.



As described above, the present amendment is to correct the error of the configuration which was assumed based on the wrong specific rotation of the known literatures. Physical properties in Reference Examples and Examples described in the original specification are not changed at all, so that there is no alteration to the resulting substances themselves. It is therefore evident that the object of this amendment is neither to add new matters nor to change the subject matter of the specification.

FIG. 3 Result of single crystal X-ray analysis for phosphate of compound obtained in Example 8





P.B. 5818 - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ (070) 3 40 20 40  
TX 31651 epo nl  
FAX (070) 3 40 30 16

Europäisches  
Patentamt

Zweigstelle  
in Den Haag  
Recherchen-  
abteilung

Europe  
Patent Office

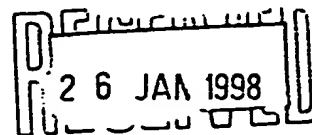
Branch at  
The Hague  
Search  
division

Office européen  
des brevets

Département à  
La Haye  
Division de la  
recherche

Geering, Keith Edwin  
REDDIE & GROSE  
16 Theobalds Road  
London WC1X 8PL  
GRANDE BRETAGNE

VISTEN		TERM:
TECHNICAL	KEU	
EUROPEAN		DATE:
FOREIGN		
REGISTERED		DETAILS CHECKED
A.E.S.		



Datum/Date

23. 01. 98

Zeichen/Ref./Réf.  
KEG/38803

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°.  
95942276.7

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire  
YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.

## COMMUNICATION

The European Patent Office herewith transmits

- ☐ the European search report
- ☐ the declaration under Rule 45 EPC
- ☐ the partial European search report under Rule 45 EPC
- ☒ the supplementary European search report concerning the international application under Article 157(2) EPC relating to the above-mentioned European patent application. Copies of the documents cited in the search report are enclosed.

The following specifications given by the applicant have been approved by the Search Division :

- ☐ Abstract ☐ Title ☐ Figure
- ☐ The abstract was modified by the Search Division and the definitive text is attached to this communication.
- ☐ The following figure will be published with the abstract, since the Search Division considers that it better characterises the invention than the one indicated by the applicant.

Figure:

- ☒ Additional copy(copies) of the documents cited in the European search report.

## REFUND OF THE SEARCH FEE

If applicable under Article 10 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.



EPO Form 1507 02.93

ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT  
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.

EP 95 94 2276

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

17-12-1997

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9206958 A	30-04-92	AU 8714991 A	20-05-92
		CA 2072598 A	24-04-92
		EP 0506903 A	07-10-92
		GB 2249093 A	29-04-92
		JP 5504578 T	15-07-93
		ZA 9108381 A	21-04-93
-----			
WO 9316048 A	19-08-93	CA 2155320 A	19-08-93
-----			



European Patent  
Office

SUPPLEMENTARY  
EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number  
EP 95 94 2276

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (InLCL6)
A	WO 92 06958 A (BRITISH TECHNOLOGY GROUP PLC) 30 April 1992 * claims 1,14 *	1-11	C07D453/02 A61K31/435
A	WO 93 16048 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 August 1993 * claims 1,2 *	1-11	
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (InLCL6)
			C07D A61K
The supplementary search report has been drawn up for the claims attached hereto.			
Place of search MUNICH		Date of completion of the search 17 December 1997	Examiner Herz, C
<div>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</div> <div><div>X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document</div><div>T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons ----- &amp; : member of the same patent family, corresponding document</div></div>			